SBU kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU KOMMENTERAR

PUBLICERAD 2013-10-01 • WWW.SBU.SE/2013_06

Neurotrombektomi – behandling av akut ischemisk stroke

kommentar och sammanfattning

Inledning

Varje år drabbas cirka 27 000 personer av stroke i Sverige. Hjärnblödningar utgör 15 procent och ischemisk stroke (hjärninfarkt) 85 procent. Hjärnblödning har i allmänhet allvarligare konsekvenser än ischemisk stroke, men ischemisk stroke orsakad av stopp i någon av hjärnans större artärer har särskilt dålig prognos.

Sedan cirka tio år tillbaka är intravenös trombolysbehandling med vävnadsplasminogenaktivator (tPA) etablerad för akut ischemisk stroke. Neurotrombektomi är en annan metod som används och som mekaniskt avlägsnar blodproppar med instrument som förs in i artärsystemet, vanligen via ljumskartären, och som styrs till platsen för blodproppen via hjärnans kärl.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk översikt från amerikanska AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) om behandling av akut ischemisk stroke med neurotrombektomi-instrument [1].

Länk till originalrapporten
http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/161/612/StrokeThrombectomyTechnicalBrief4_20110707.pdf

Kommenterad rapport

Baker WL, Colby JA, Tongbram V, Talati RA, Silverman IE, White CM, Kluger JK, Coleman CI. Neurothrombectomy Devices for Treatment of Acute Ischemic Stroke. Technical Brief No. 4. (Prepared by the University of Connecticut/Hartford Hospital Evidencebased Practice Center under Contract No. 290-2007-10067-I.) AHRQ Publication No. 11- EHC020-EF. Rockville, MD; Agency for Healthcare Research and Quality. January 2011.
Available at:
http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Publikationsdatum: Januari 2011

SBU:s kommentar

Den systematiska litteraturöversikten från AHRQ är en kortfattad teknisk genomgång av de neurotrombektomi-instrument som används kliniskt eller inom forskning för att behandla akut ischemisk stroke.

- Det viktigaste fyndet i översikten är att det behövs jämförande studier, särskilt randomiserade studier, för att kunna avgöra om neurotrombektomi är effektivt och säkert jämfört med rutinbehandling. Med rutinbehandling avses all evidensbaserad behandling vid stroke, inklusive trombolys. En anledning till avsaknaden av studier är det etiska dilemmat vid randomisering mellan aktiv behandling och kontrollbehandling. Detta försvårar rekrytering av patienter och kan dessutom medföra en risk att patienter med särskilt hög uppfattad sannolikhet för behandlingseffekt inte ger informerat medgivande och därmed hamnar utanför studiepopulationen.

- Den amerikanska rapporten publicerades 2011 och sedan dess har utvecklingen snabbt gått framåt, bland annat med avseende på en ökad användning av stent retrievers, rörformade nät som vecklas ut i blodproppen och fäster i den, varefter nät och blodpropp avlägsnas. Det behövs därför även fler studier, särskilt randomiserade kontrollerade studier, för att kunna avgöra vilket eller vilka neurotrombektomi-instrument som är bäst, och vilken patientpopulation som kan ha mest nytta av behandlingen.

- Sedan rapporten skrevs har flera stent retrievers godkänts för användning i Europa (CE), till exempel Solitaire, TREVO, Penumbra (new generation) och Retrieve. Nyligen publicerades tre randomiserade studier om endovaskulär behandling (neurotrombektomi och intraarteriell farmakologisk trombolysbehandling) [2–5]. Ingen av studierna ger stöd för endovaskulär behandling jämfört med rutinbehandling (se Faktaruta).

- Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för strokesjukvård betraktas endovaskulära tekniker för återställande av blodflöde som FoU (forskning och utveckling)* [6]. En uppdatering av riktlinjerna kommer att påbörjas under slutet av 2013.

- Neurotrombektomiverksamheten varierar i Sverige. Användning har framför allt skett med lokala initiativ, med stöd av klinik- och sjukhusledningar. Metoden förutsätter neuroradiologisk diagnostik och endovaskulär interventionskompetens på hög nivå. I Sverige förekommer den huvudsakligen på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm (110 fall 2012), Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg (71 fall 2012) samt Skånes Universitetssjukhus i Lund (cirka 65 fall 2012). Metoden används företrädesvis på patienter med svår till mycket svår ischemisk stroke och kärlocklusion i något av de större blodkärlen i hjärnan.

* FoU (forskning och utveckling) är enligt Socialstyrelsens definition åtgärder som sjukvården och socialtjänsten inte bör utföra rutinmässigt för att de är otillräckligt utvärderade och där pågående eller kommande forskning kan tillföra ny kunskap.

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna

Det fanns vid tiden för publikation av rapporten två neurotrombektomi-instrument godkända av amerikanska FDA (Food and Drug Administration) för behandling av akut ischemisk stroke:
– Merci är en korkskruvsliknande kateter
– Penumbra är ett aspirationsinstrument

I den systematiska översikten inkluderades prospektiva studier, retrospektiva studier, fallserier samt fallrapporter. Inga studier med kontrollbehandling identifierades. Det framgår inte i rapporten i vilka länder studierna är utförda. Vi redogör enbart för resultat från prospektiva och retrospektiva studier avseende instrumenten Merci och Penumbra.

Det är stora osäkerheter för alla instrument om blindad utvärdering tillämpats i studierna.

Merci
Sammanlagt 41 studier med totalt 788 patienter.
– Prospektiva enarmade 6 studier, n=491.
– Retrospektiva utan jämförelsebehandling 4, n=220.
– Fallserier 12, n=58.
– Fallrapporter 19, n=19

Penumbra
Sammanlagt 11 studier med totalt 385 patienter.
– Prospektiva enarmade 4, n=204.
– Retrospektiva utan jämförelsebehandling 3, n=173.
– Fallserier 1, n=5.
– Fallrapporter 3, n=3.

Patienterna
Patienterna som inkluderades i studierna hade NIHSS-värde ≥8 (eller ≥10) inom åtta timmar efter första strokesymtom, medel/medianvärde för NIHSS varierade mellan 15 till 25. De hade även en komplett, eller nästan komplett ocklusion (TIMI** 0–1) i ett behandlingsbart intrakraniellt stort kärl. Medel/medianåldern var 42–68 år och 20–57 procent var kvinnor.

I studierna inkluderades patienter där plasminogenaktivator (rekombinant vävnadsplasminogen, IV rtPA) var kontraindicerat på grund av risken för biverkningar, patienter där plasminogenaktivator satts in tre timmar efter första symtom eller där behandling med plasminogenaktivator misslyckats på grund av att målkärlet inte återkanaliserats (mätt med angiografi i direkt anslutning till behandlingen).

Medel/mediantiden från första strokesymtom till antingen angiografi eller neurotrombektomi var 141–388 minuter. Detta ligger inom intervallet på åtta timmar rekommenderat av FDA's Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Den primära embolin var oftast lokaliserad till ett arteriellt kärl.

I samtliga studier och rapporter var planerad eller oplanerad tilläggsbehandling intraarteriell trombolys eller stentar.

Många patienter i studierna hade sjukdomar som ökade risken för stroke som hypertoni, diabetes, förmaksflimmer och hyperkolesterolemi. I regel angavs andelen av patienterna med dessa sjukdomar.

Effektmått prospektiva och restropektiva studier
I alla prospektiva och retrospektiva studier rapporterades resultat för framgångsrik rekanalisering. De längsta uppföljningstiderna var 30 eller 90 dagar efter ingreppet.

NIHSS-värde, mRS≤2-värde, och dödlighet rapporterades i 100 procent av Penumbra-studierna men endast i 20 procent, 50 procent respektive 50 procent av MERCI-studierna.

Övriga effektmått var: icke symtomgivande eller symtomgivande intrakraniell blödning, annan blödning, perforation eller kärlväggsavlossning, eller blodpropp.

Frekvensen av problem och komplikationer såsom svårigheter att navigera instrumentet fram till blodproppen, att instrumentet går sönder eller vasospasm (blodkärlen drar ihop sig), var mycket låg.

Resultat

Vilka olika typer av instrument används eller är under utveckling för behandling av akut ischemisk stroke?

– Merci är en korkskruvsliknande kateter
– Penumbra är ett aspirationsinstrument

Ytterligare fem instrument som används "off-label" identifierades.

Vilka effekter rapporterades?

		Effektmått procent–intervall (antal studier)			
Instrument	**Studietyp**	**TIMI II/III**	**NIHSS**	**mRS2**	**Död**
Penumbra	Prospektiv (P)	82100 (4)	22–66 (4)	20–48 (4)	11–45 (4)
	Retrospektiv (R)	80–83 (3)	56–73 (3)	32–36 (3)	20–36 (3)
Merci	P	43–73 (6)	26–33 (2)	21–36 (5)	29–44 (5)
	R	52–78 (4)	–	–	–

Vilka biverkningar rapporterades?

		Effektmått procent–intervall (antal studier)				
Instrument	**Studietyp**	**sICH***	**aICH****	**Annan blödning**	**Perforation/ dissektion**	**Trombos-bildning**
Penumbra	P	0–11 (4)	10–30 (3)	10 (1)	0–5 (2)	0–1 (2)
	R	0–6 (3)	1–9 (2)	0 (1)	0 (1)	0 (1)
Merci	P	0–10 (5)	28–43 (5)	5–59 (3)	0–7 (4)	0–2 (2)
	R	-	-	-	-	-

* rate of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH)
**rate of asymptomatic intracerebral hemorrhage (aICH)

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR) [1]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. En svaghet var att det inte framgår i rapporten i vilka länder studierna var utförda.

Om studierna SYNTHESIS, IMS-3 och MR Rescue

SYNTHESIS, IMS-3 och MR Rescue är tre randomiserade studier i vilka man jämfört endovaskulär behandling med intraarteriell farmakologisk trombolysbehandling) [2-4]. I ingen av studierna ges stöd för endovaskulär behandling jämfört med rutinbehandling. Men studiernas relevans i relation till den verksamhet som bedrivs i Sverige idag kan dock ifrågasättas av flera skäl:

- I en stor andel av behandlingsgrupperna har inte neurotrombektomi-instrument använts, utan behandling har varit tPA intraarteriellt. Eftersom behandlingsgruppen i SYNTHESIS [2] får tPA intraarteriellt ungefär en timme efter kontrollgruppen, som får sedvanlig behandling med trombolys intravenöst, är det inte överraskande att resultatet ser ogynnsamt ut för behandlingsgruppen(endovaskulär behandling med tPA eller trombektomi). En timmes tidsfördröjning med behandling kan förväntas ge sämre resultat.

- I alla tre studier används i huvudsak äldre instrument, som MERCI, och den äldre versionen av PENUMBRA. Stent retrievers används inte alls i vissa studier eller i mycket begränsad omfattning. Två andra randomiserade studier (randomisering mellan instrumenten), SWIFT trial (Solitaire) [7] och TREVO trial [8], har visat att stent retrievers (Solitaire respektive TREVO) ger bättre resultat än det äldre MERCI-instrumentet.

- I studierna har förekomst av blodproppar i stora kärl till betydande del inte identifierats med DT eller MR-angiografi före randomisering. Man har istället gjort en klinisk bedömning. Det innebär att man i kontrollgrupperna oftast saknar information om förekomst av blodpropp, medan denna information framgår för behandlingsgrupperna då angiografi utförs i samband med den endovaskulära interventionen.

Pågående studier

Från Sverige initierades i början av 2013 en internationell multicenterstudie (SITS Open) med 30 aktiva centra och 30 kontrollcentra. I studien jämförs kombinerad trombolys (tPA) och trombektomibehandling med enbart tPA vid stroke orsakad av större artärocklusioner. Blindad oberoende uppföljning av funktionsstatus (inkluderande ADL med mRS) och neuroradiologiska fynd görs efter tre månader. Resultat från denna studie förväntas vara tillgängliga under senare delen av 2014. Även randomiserade studier planeras (SWIFT PRIME, RIVER RCT). Dessa studier bedöms ta längre tid än SWIFT Open. I vissa studier pågår till exempel MR CLEAN. Flera av dessa studier har haft problem med långsam rekrytering.

I början av 2013 öppnades ett internationellt register om trombektomi, SITS -TBY, som nu inlett registrering av trombektomier i Sverige och globalt. Registret rekommenderas av brittiska NICE för alla patienter som trombektomeras i Storbritannien. Ett svenskt kvalitetsregister, EVAS, är under förberedelse.

Om stroke

Stroke, slaganfall, är ett samlingsnamn på hjärninfarkt (blodpropp i hjärnan, ischemisk stroke) och hjärnblödning. Stroke förekommer i alla åldrar, men risken ökar med stigande ålder. Kvinnor och män drabbas i ungefär samma utsträckning, men kvinnor insjuknar i allmänhet senare än vad män gör. Hjärnblödning har i allmänhet allvarligare konsekvenser än ischemisk stroke, men ischemisk stroke orsakad av stopp i någon av hjärnans större artärer har särskilt dålig prognos.

Stroke orsakas av:

- En blodpropp som kommer från hjärtat eller halsens pulsåder. Proppen täpper till blodcirkulationen i ett område i hjärnan.
- En förtjockning av kärlväggen i något av hjärnans fina kärl.
- En blödning inuti hjärnan. Detta orsakas oftast av högt blodtryck eller missbildade blodkärl.
- En blödning mellan hjärnhinnorna, för det mesta orsakat av ett medfött pulsåderbråck, ett så kallat aneurysm.

Effektmått vid stroke

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) är en infarktskala från NIH (National Institutes of Health, USA) som mäter graden av perfusion i en skala från 0 till 3 där:
0=no perfusion
1=perfusion past the initial occlusion but no distal branch filling
2=perfusion and incomplete or slow distal branch filling
3=full perfusion with filling of all distal branches.

mRS (modifierade Rankinskalan) är en skala för bedömning av funktionellt status avseende dagliga livsaktiviteter (ADL):
0=No symptoms at all
1=No significant disabling symptoms
2=Slight disability but does not require substantial help from other person, can walk
3=Moderate disability, requires substantial help from other person, can walk
4=Moderately severe disability, requires substantial help from other person, unable to walk
5=Severe disability, bedbound
6=Dead

NIH stroke scale (**NIHSS**) mäter förändringar i nervstatus i samband med trombolys. Ett normalt nervstatus ger 0 poäng. Det maximala utfallet är 42 poäng.

Trombolytisk behandling vid stroke

Sedan cirka tio år är intravenös behandling med vävnadsplasminogenaktivator (tPA) etablerad för akut ischemisk stroke. I dag finns vetenskapligt stöd för behandlingens effektivitet och säkerhet om den utförs inom 4,5 timmar efter insjuknandet. Behandlingens fördel har visats för olika allvarlighetsgrad av stroke vid insjuknandet, ålder över 80 år samt i klinisk rutinverksamhet, men ny evidens tyder på att behandling fungerar sämre på blodproppar överstigande en viss storlek (cirka 6–8 mm).

Neurotrombektomi

Under senare år har intresset ökat för kompletterande behandlingar till tPA. Blodproppar i hjärnan kan avlägsnas mekaniskt med instrument som förs in i artärsystemet, vanligen via ljumskartären, och som styrs till platsen för blodproppen i hjärnans kärl. Denna metod kallas neurotrombektomi. Snaror och korkskruvsliknande instrument har i dag alltmer ersatts av stentinstrument som inkuberas med blodproppen och sedan dras tillbaka, så kallade stent retrievers.

Vid allvarlig ocklusiv stroke, sannolikt orsakad av större blodproppar, har trombolys med läkemedel i vissa fall visat sig otillräckligt för att återskapa hålrummet i ett tilltäppt kärl (rekanalisering). Detta har lett till ett ökat intresse för neurotrombektomi som mekaniskt avlägsnar blodproppar i artärsystemet.

Lästips

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007; 7:10.

Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. Stroke 2011; 42:775–7.

Referenser

1. Baker WL, Colby JA, Tongbram V, Talati RA, Silverman IE, White CM et al. Neurothrombectomy devices for treatment of acute ischemic stroke. Technical Brief No. 4. (Prepared by the University of Connecticut/Hartford Hospital Evidencebased Practice Center under Contract No. 290-2007-10067-I.) AHRQ Publication No. 11- EHC020-EF. Rockville, MD; Agency for Healthcare Research and Quality. January 2011. http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

2. Ciccone Alfonso, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M., Sterzi R, Boccardi, E: SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2013; 368:904–13. (http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1213701)

3. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill M D, et al; Interventional management of stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med 2013; 368:893-903. (http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1214300)

4. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov Val, Ajani Z, et al; MR RESCUE Investigators. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. N Engl J Med 2013;368:914–23. (http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1212793)

5. Chimowitz MI. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke-still unproven. N Engl J Med 2013; 368:952-5 (http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1215730)

6. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för strokesjukvård http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforstrokesjukvard

7. Saver JL, Jahan R, Levy El, Jovin TG, Baxter B, Nogueira R, et al; the SWIFT Trialists. SOLITAIRE™ Flow Restoration device and the MERCI Retriever in acute ishaemic stroke. Int J Stroke 2012: Doi: 10.1111/j. 1747-4949.

8. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al; TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. Lancet 2012;380:1231–40.

9. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007; 7:10.

10. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. Stroke 2011; 42:775–7.

Projektgrupp

Sakkunnig
Nils Wahlgren, professor, Neurologiska kliniken, Karolinska Sjukhuset

Granskare
Bo Norrving, professor, överläkare, Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Avdelningen för Neurologi, Lunds Universitet

Projektledare
Pernilla Östlund, SBU

Kommenterad rapport

Baker WL, Colby JA, Tongbram V, Talati RA, Silverman IE, White CM, Kluger JK, Coleman CI. Neurothrombectomy Devices for Treatment of Acute Ischemic Stroke. Technical Brief No. 4. (Prepared by the University of Connecticut/Hartford Hospital Evidencebased Practice Center under Contract No. 290-2007-10067-I.) AHRQ Publication No. 11- EHC020-EF. Rockville, MD; Agency for Healthcare Research and Quality. January 2011. Available at: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder
SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2013-10-01
Originalrapporten publicerad: Januari 2011
Rapporten kan hittas på www.sbu.se/2013_06.

Läs fler SBU Kommenterar på www.sbu.se

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programchef: Jan Liliemark, SBU
Grafisk produktion: Yra AB

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
E-post: registrator@sbu.se • www.sbu.se